



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 21 082 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/127
A 61 K 7/48
A 61 K 31/685

DE 40 21 082 A 1

②1 Aktenzeichen: P 40 21 082.0
②2 Anmeldetag: 3. 7. 90
④3 Offenlegungstag: 23. 1. 92

⑦1 Anmelder:
Lautenschläger, Hans, Dr., 5024 Pulheim, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Hautbehandlungsmittel mit hohen Lipidgehalten unter Verwendung eines Bilayer enthaltenden Systems, Salzen organischer Säuren, Alkohol und Stabilisator
- ⑤7 Hautbehandlungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Bilayerquelle, Salze organischer Säuren, Alkohol, Stabilisator sowie Lipide in hoher Konzentration enthalten.

DE 40 21 082 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind Hautbehandlungsmittel mit hohen Lipidgehalten unter Verwendung eines Bilayer enthaltenden Systems, Salzen organischer Säuren, Stabilisator und Alkohol.

5 Hautbehandlungsmittel werden in Kosmetik und Dermatologie angewandt, um die durch äußere Einwirkungen veränderten Eigenschaften der Haut wiederherzustellen oder den Hautzustand generell zu verbessern. In der Dermatologie steht außerdem die Behandlung von Hautkrankheiten im Vordergrund. Zu diesen Zwecken werden Fette, Öle, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen in unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung auf die Haut appliziert. Die Formulierungen können dementsprechend kosmetische oder/und dermatologische
10 Wirkstoffe enthalten. Eine der jüngsten Entwicklungen auf diesem Gebiet sind Liposomen.

Liposomen sind Vesikel mit unterschiedlichster Struktur. Je nach Herstellungsverfahren unterscheidet man unilamellare, oligolamellare, multilamellare oder fusionierte Körper mit Membranstruktur und einem Durchmesser von ca. 15–3500 nm. Eine Übersicht gibt H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlage Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744–746.

15 Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch sind aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin besteht. Nebenkomponenten sind z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidsäure. Man unterscheidet ungesättigte (natürliche), teilhydrierte und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fettsäurebesetzung.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposomen in den vesikulären Innenbereichen wasserlösliche
20 Substanzen und in den Membranen amphiphile und lipophile Substanzen speichern (beladene Liposomen). Beispiele für die Beladungen in den Membranen sind Vitamin E, Retinoide, Steroide, lipophile und amphiphile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle.

Insbesondere lipophile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle sind im Kosmetikbereich wichtig für eine optimale Hautpflege, speziell zur Behandlung trockener Haut. Auch bei hochungesättigten Ölen, die z. B. zur
25 Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt werden (H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll und H. W. Kreysel, *Fat. Sci. Technol.* 90 (7), 268–271 (1988)), ist die Verteilung und das Eindringen in die Haut von entscheidender Bedeutung. Liposomen sind daher bezüglich Verteilung und Penetration in die Haut das ideale Trägersystem.

Ein interessanter Gesichtspunkt ist, daß die Grundstruktur der Liposomen, nämlich die in ihnen enthaltende(n)
30 Lipiddoppelschicht(en), auch Bilayer genannt, in der intakten Hornschicht enthalten ist (B. W. Barry, *The Transdermal Route for the Delivery of Peptides and Proteins*, Plenum Press, New York 1986). Das Stratum corneum stellt den äußersten und nach außen hin sichtbaren Teil der Epidermis dar. Dieser nicht mehr lebende Teil der Haut wird von Lipiddoppelschichten, durchzogen, die als "interzellulärer Zement" durch Keratinosomen gebildet werden. Die chemische Zusammensetzung dieser Doppelschichten ist sehr komplex. Hauptbestandteile sind
35 Fettsäuren, Ceramide und Cholesterin und deren Derivate.

Physikalisch gesehen haben diese Lipiddoppelschichten die gleichen Strukturelemente wie die Membranen der Liposomen, es fehlt ihnen nur die "Kugelform".

Die Lipiddoppelschichten der Hornschicht üben eine wichtige Barrierefunktion aus, und ihre Unversehrtheit ist daher eine Voraussetzung für einen geregelten Wasserhaushalt der Haut. Nun ist diese Barrierefunktion
40 häufig, wie oben schon erwähnt, aus unterschiedlichen Gründen gestört, z. B. durch häufiges äußerliches Anwenden von Tensiden (Seife, Reinigungslotionen, Shampoo etc.). Das Verfahren, um die gestörte Barrierefunktion wiederherstellen, ohne den natürlichen Erneuerungsprozeß abzuwarten, besteht darin, die Haut nach dem Waschen z. B. mit fetthaltigen Cremes, die einen mehr oder minder großen Anteil von Feuchthaltefaktoren enthalten, einzucremen.

45 Durch die Liposomentechnologie ergibt sich nun eine interessante Alternative. Die von der Hornschicht in Form von Liposomen aufgenommenen Lipiddoppelschichten stellen als Bilayerquelle die natürliche Barriere wieder her. Die Unterstützung der Lipiddoppelschichten bewirkt dabei keinen okklusiven Effekt wie er z. B. von reinen Kohlenwasserstoffen wie dem Paraffinöl auf der Hautoberfläche ausgelöst wird, da die Barrierschichten gegenüber Feuchtigkeit nicht völlig dicht sind. Dies ist erwünscht, da ein okklusiver Effekt zu Änderungen des Stoffwechsels in der Haut führt (M. Rieger, *Cosmetics & Toiletries* 104 (12), 41–51 (1989)).

Die bisher bekannten Liposomen haben aber trotz der genannten idealen Eigenschaften wesentliche Nachteile:

Liposomen klassischer Zusammensetzung sind aufgrund der üblicherweise eingesetzten hochreinen Ausgangsmaterialien – meist sind dies hochangereicherte Phosphatidylcholine – und des komplizierten Herstellungsprozesses wesentlich teuer als übliche Emulsionen mit weniger guten Eigenschaften.

55 Liposomen klassischer Zusammensetzung haben ein nur geringes Speichervermögen für lipophile Substanzen. Liposomen aus ungesättigten Phospholipiden können zwar ca. 10–30% ihres Gewichtes an Triglyceriden aufnehmen, dies bedeutet aber selbst für eine sehr hochkonzentrierte Liposomendispersion mit 10 Gew.-% Liposomengrundstoff (in der Trockensubstanz) eine Endkonzentration von 1–3% Gew.-% Triglycerid in der Formulierung. In vergleichbaren Öl/Wasser-Emulsionen sind dagegen 10–20% Gew.-% lipophile Komponenten üblich.

Man hat versucht, dieses Problem durch die Zuhilfenahme von Emulgatoren zu lösen, da diese zusätzlich Lipide dispergieren können. Emulgatoren haben aber insbesondere bei Hautbehandlungsmitteln, die tief in die Haut eindringen sollen, einige Nachteile. So ist dem Fachmann wohl bekannt, daß sie in Abhängigkeit einer ihrer
65 Stoffkonstanten, nämlich der kritischen Micellenkonzentration, irritierend (U. Zeidler, *Ärztliche Kosmetologie* 19 (3), 208–219 (1989)) auf die Haut wirken können. Je höher die kritische Micellenkonzentration ist, umso höher ist der Anteil nicht-micellar gebundener Emulgatormoleküle und damit das Irritationspotential. Nichtionogene Emulgatoren sind dafür bekannt, daß sie im Vergleich zu anderen Emulgatortypen das größte Penetrationsver-

mögen in die Haut haben (W. Kästner, Seifen, Öle, Fette, Wachse 116 (1), 3-9 (1990)). Auch muß man berücksichtigen, daß Systeme mit liposomalen Strukturen mit Emulgatoren, insbesondere, wenn diese in höheren Konzentrationen zugesetzt werden, Inkompatibilitätserscheinungen zeigen (H. Hauser, *Chimia* 39, 252 (1985)).

Man kann daher als Ziel für ein optimales Hautbehandlungsmittel definieren, daß die Formulierung möglichst viel Bilayerquelle und wenig Emulgator, der ein möglichst niedriges Irritationspotential hat und möglichst viel Lipid dispergiert, enthalten soll.

Ideal wäre zusätzlich, wenn der Emulgator nach Applikation des Hautbehandlungsmittels möglichst in physiologische oder physiologisch verwandte Stoffe transformiert wird, sodaß er bei späterem Waschen der Haut mit Wasser nicht entfernt werden kann, da hierbei der Haut bekanntlich gleichzeitig aufgrund der noch vorhandenen Emulgierwirkung wieder Lipide entzogen werden.

Für Formulierungen mit höheren Dosierungen an Bilayerquelle, die meist aus Phosphatidylcholin mit einem hohen Gehalt an chemisch gebundener Linolsäure besteht, ergibt sich das Problem der Stabilisierung dieser Formulierungen gegenüber Autoxidation. Während man Gehalte von 0,1 bis 2 Gew.-% an Phosphatidylcholin noch ohne weiteres mit Vitamin C oder E oder deren Derivaten oder anderen üblichen Antioxidantien stabilisieren kann, ist dies bei Gehalten von 2 bis 10 Gew.-% nur noch schwierig möglich. Die Folge sind verkürzte Haltbarkeit und Ranziditätserscheinungen, vor allem auch nach Applikation auf der Haut, die sich auch für den Laien erkenntlich, in einem unangenehmen Geruch äußern.

Nun hat sich überraschend gezeigt, daß man die oben genannten Probleme elegant lösen kann, indem man eine Mischung aus einem Liposomengrundstoff (1), der in den fertigen erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln die Bilayerquelle bildet, einem Lipid (2) bzw. einer Lipidmischung, einer organischen Säure und einem Alkohol (4) herstellt, und in diese Phase eine wäßrige, Alkalihydroxid enthaltene Wasserphase einrührt, wobei die organischen Säuren in ihre Alkalisalze (3) umgewandelt werden, die dann als anionische Emulgatoren wirken. Es können der Einfachheit halber auch direkt die Salze der organischen Säuren (3) eingesetzt werden. In diese so hergestellten Formulierungen werden Stabilisator (5) und gegebenenfalls weitere in der Kosmetik oder Dermatologie übliche Stoffe wie Wirkstoffe, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Konsistenzregler, Farbstoffe und Duftstoffe eingearbeitet.

Die Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind demnach Liposomengrundstoff als Bilayerquelle (1), Lipid (2), Salze organischer Säuren (3), Alkohol (4), Stabilisator (5) und übliche Zusatzstoffe.

Bilayerquelle (1): Die Bilayerquelle als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel besteht aus einem Liposomengrundstoff. Der am häufigsten eingesetzte Liposomengrundstoff ist, wie oben schon erwähnt Phosphatidylcholin. Produkte dieser Art sind unter unterschiedlichen Handelsbezeichnungen im Handel und werden von Lecithinverarbeitern hergestellt. Vorteilhafterweise werden pflanzliche, meist aus der Sojabohne gewonnene oder tierische, meist aus Hühnererei gewonnene, Phosphatidylcholine eingesetzt. Diese können auch in hydrierter Form vorliegen. Ein weiterer eingesetzter Liposomengrundstoff sind Sphingolipide, deren Hauptbestandteile Ceramide, Cerebroside und Sphingomyeline sind. Diese Einsatzstoffe sind meist tierischer Provenienz und werden z. B. aus Rinderhirn gewonnen. In manchen Fällen ist es zweckmäßig, Phosphatidylcholin und Sphingolipide in bestimmten Verhältnissen einzusetzen, um die gewünschten Eigenschaften der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel zu erhalten.

Die Bilayerquelle hat die Aufgabe, geschädigte Lipiddoppelschichten der Hornschicht wieder aufzubauen, in diese Schichten auch Lipide einzuschleusen, die in einer intakten Hornschicht normalerweise vorhanden sind, aber auch den Gehalt natürlich vorhandener Lipide durch weitere Lipide quantitativ und qualitativ zu erhöhen. Der Aufbau der Lipiddoppelschichten bewirkt einerseits eine Verbesserung der Hauteigenschaften wie z. B. Hautfeuchte, Weichheit der Haut, Erniedrigung des transepidermalen Wasserverlustes, andererseits wird aber die Depotwirkung der Hornschicht für dermatologisch wirksame Stoffe entscheidend verbessert. Dies ist besonders wichtig für die in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln enthaltenen kosmetischen und dermatologischen Wirkstoffen.

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel kann die Bilayerquelle in Form sehr unterschiedlicher Vesikel auftreten, denen jedoch allen gemeinsam ist, daß sie liposomale Strukturelemente (Bilayer) besitzen.

(a) Klassische uni-, oligo-, multi-lamellare Liposomen z. B. bei hohen Gehalten an Bilayerquelle (1) und niedrigeren Gehalten an Lipid (2).

(b) Sogenannte Propeller-Liposomen bei vergleichbaren Gehalten an Bilayerquelle (1) und Lipid (2). Propeller-Liposomen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Aggregaten von Öltröpfchen und klassischen Liposomen bestehen.

(c) Chylomikronenartige Liposomen bei hohen Gehalten an Lipid (2) und niedrigeren Gehalten an Bilayerquelle (1). Chylomikronenartige Liposomen zeichnen sich dadurch aus, daß sie bei Beibehaltung der lamellaren liposomalen Struktur, die größtenteils durch die Bilayerquelle (1) gebildet wird, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte ölige Innenphase besitzen, die durch das Lipid (2) gebildet wird. Im Extremfall kann die Innenphase völlig mit amphiphilen und lipophilen Komponenten ausgefüllt sein. Diese Zubereitungen sind besonders interessant, da sie durch Verwendung von nur wenig Phosphatidylcholin (unter 5 Gew.-%), sehr preiswert sind und vorteilhaft mit kosmetisch und dermatologisch wirksamen Eiweißhydrolysatkonzentraten als organische Säure und Wirkstoffkomponente kombiniert werden können. Als Wirkstoffkomponenten können z. B. Palmitoyl-Collagenhydrolysat, Capryloyl-Collagenhydrolysat, Undecenyl-Collagenhydrolysat sowie die acylierten Hydrolysate des Caseins, des Keratins und des Hydroxyprolins eingesetzt werden. Selbstverständlich können diesbezüglich auch definierte Reinsubstanzen wie z. B. die N-Palmitoylderivate der Glutaminsäure, des Arginins, der Asparaginsäure, des Lysins, des Serins, des Isoleucins verwendet werden.

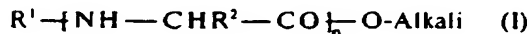
Welche Art von liposomalen Vesikeln gebildet werden, ist daher stark vom Zweck des Einsatzes der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel bestimmt, da hiervon die zu wählende Zusammensetzung abhängig ist.

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können auch Mischungen von klassischen Liposomen, Propeller-Liposomen und Chylomikronen-artigen Liposomen entstehen.

5 Lipid (2): Das Lipid als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel kann aus nativem Öl, (teil-)synthetischem Öl, Carbonsäureestern, flüssigen Wachsestern, öligen Kohlenwasserstoffen oder Mischungen derselben bestehen. Unter nativen Ölen versteht man Naturöle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Pflanzliche Öle sind z. B. Sonnenblumenöl, Distelöl, Avocadoöl, Mandelöl, Sojaöl, Rizinusöl, Erdnußöl, Weizenkeimöl, Karottenöl, Aprikosenkernöl, Borretschöl, Nachtkerzenöl, Haselnußöl, Palmkernöl, Sesamöl, 10 Leinöl, Macadamia-Nußöl, Maiskeimöl, Rüböl, Mohnöl, Pfirsichkernöl, Olivenöl, Walnußöl. Tierische Öle sind z. B. Nerzöl und Fischöl. (Teil-)synthetische Öle sind hauptsächlich Triglyceride, deren Säurekomponenten aus definierten oder Mischungen aus mittel- oder langkettigen Fettsäuren bestehen, z. B. Capronsäure, Caprinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Ricinolsäure. Zu den synthetischen Ölen gehören auch die Silikonöle. Unter Carbonsäureestern sind z. B. Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Oleyloleat, Myristyllactat, Cetylactat, 2-Ethylhexylpalmitat, Isooctylstearat, Hexyllaurat, Dibutyladipat, 2-Octyldecanol, Isopropyllinoleat zu verstehen. Flüssige Wachsester sind z. B. im Jojobaöl enthalten. Auch feste Wachsester sind verwendbar, wenn sie in den oben genannten flüssigen Ölen gelöst werden können. Ölige Kohlenwasserstoffe sind z. B. Paraffinöl, Heptamethylnonan.

Der Zweck der Lipidkomponente wurde oben im Zusammenhang mit der Erneuerung und Verbesserung der Hornschicht-Lipiddoppelschichten beschrieben. Eine weitere wichtige Funktion des Lipids ist die Lösungsvermittlereigenschaft für kosmetische und dermatologische Wirkstoffe.

Salze organischer Säuren (3): Salze organischer Säuren als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Alkalisalze von Carbonsäuren, die entweder als solche eingesetzt werden oder während des Herstellungsprozesses der Hautbehandlungsmittel mittels Alkalihydroxiden aus den entsprechenden Carbonsäuren gebildet werden. Nach Applikation der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel auf der Haut werden aus den Carbonsäuresalzen aufgrund der naturgemäß ablaufenden allmählichen Senkung des pH der Haut die Säuren allmählich wieder freigesetzt, wobei die gewünschte emulgierenden Eigenschaften der anfänglich als Salze vorliegenden Carbonsäuren verlorengehen. Es kommen daher schwache physiologische Carbonsäuren wie z. B. Palmitinsäure, Stearinsäure oder Mischungen dieser Säuren in Frage. Diese Säuren gehören zu den Hautbestandteilen der Haut. Eine weitere Gruppe von Carbonsäuresalzen sind die acylierten Hydrolysate des Collagens, auch Collagenhydrolysatkondensate genannt, der allgemeinen Formel I



35 in der
R¹ eine gesättigte oder ungesättigte Acylgruppe mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen,
R² Seitenketten der Aminosäuren des Collagens sind und
n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist.

40 Collagen enthält hauptsächlich die Aminosäuren Glycin, Prolin und Hydroxyprolin und Anteile von Glutaminsäure, Arginin, Asparaginsäure, Lysin, Leucin, Serin und Isoleucin.

Auch die Salze der Collagenhydrolysatkondensate, z. B. unter der Bezeichnung Lipacide und Lamepone (H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 1989, S. 713, 741) bekannt, werden nach Applikation der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in der Haut langsam in ihre zugrundeliegenden organischen Säuren umgewandelt, wobei sie ihre emulgierenden und emulsionsstabilisierenden Eigenschaften verlieren. Durch die Artverwandtschaft mit den Hautinhaltsstoffen sind auch sie sehr für kosmetische und dermatologische Hautbehandlungsmittel geeignet.

Analog lassen sich die Salze der acylierten Hydrolysate des Elasins, Caseins, Keratins oder O-Acylderivate des Hydroxyprolins vorteilhaft verwenden.

50 Unter den Alkalihydroxiden sind bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Hautpflegemittel insbesondere Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid zu verstehen. Diese Komponenten entfallen, wenn direkt die entsprechenden Alkalisalze der organischen Säuren eingesetzt werden. Sinngemäß können aber auch andere physiologisch verträgliche Salze bildende Basen verwendet werden. Wichtig ist, daß nach Herstellung der Hautbehandlungsmittel die organischen Säuren als Salze vorliegen, die emulgierende und emulsionsstabilisierende Eigenschaften haben.

Alkohol (4): Unter Alkohol als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel versteht man vorzugsweise Ethanol mit einem Gehalt von 90–100%. Es können aber auch andere geradkettige, verzweigte Alkohole oder Polyalkohole wie z. B. Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Glycerin eingesetzt werden. Der Zusatz des Alkohols hat die Funktion, eine homogene Lösung bei der Mischung der Formulierungsbestandteile herzustellen, er hat aber auch den bekannten hautpflegenden Charakter, insbesondere wenn 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol oder Glycerin eingesetzt werden. Eine weitere wichtige Funktion ist die biostatische oder biocide Wirkung von Ethanol auf Mikroorganismen, die für den Verderb kosmetischer und dermatologischer Produkte verantwortlich sind. Auf diese Weise kann bei den meisten erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln auf typische Konservierungsmittel verzichtet werden oder Konservierungsmittel eingespart werden. In dieser Beziehung haben auch 1,2-Propylenglykol und 1,3-Butylenglykol eine gute Wirkung (K. H. Wallhäuser, Praxis der Sterilisation, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1988).

65 Stabilisator (5): Der Stabilisator als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel ist in der Regel Harnstoff. Er hat die Funktion, die Oxidationsbeständigkeit der erfindungsgemäßen Hautbehand-

lungsmittel in Verbindung mit den üblichen Antioxidantien entscheidend zu verbessern. Zum anderen ist Harnstoff ein für den Fachmann bekannter hautpflegender natürlicher Stoff, der Bestandteil der Haut ist und unter anderen auch den Wasserhaushalt der Haut positiv beeinflusst. Typische Stabilisatoren sind auch Monosaccharide wie z. B. Glucose, Fructose, Mannose, Galaktose, Sorbitol, Inositol und andere Saccharide. Selbstverständlich können auch Mischungen der genannten Stabilisatoren benutzt werden, wenn diese Vorteile bieten.

Weitere übliche in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln eingesetzte Stoffe sind kosmetisch wirksame Wirkstoffe oder dermatologische Wirkstoffe:

Kosmetische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Fette, Vitamine (insbesondere A, B-Komplex, C, E sowie deren übliche Derivate wie z. B. Vitamin-A-palmitat, Vitamin-E-acetat), Provitamine wie β -Carotin, etherische Öle, selbstbräunende Substanzen wie Tyrosin; UV-Licht-Absorber wie z. B. Urocaninsäure und deren Ester, Hautschutzstoffe wie z. B. Ricinolsäurederivate, Phytosterole, Cholesterin, Cholesteryl-sulfat, Squalen, Palmitinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure. Wirkstoffe wie Panthenol, Bisabolol, Pflanzenextrakte, tierische Extrakte, Linolsäureester, alpha- und gamma-Linolensäureester, Collagen- und Elastin-Hydrolysate und deren Kondensate mit Fettsäuren, Glutathion, Ceramid, Sphingolipide. Vielfach haben die oben genannten Lipide (2), wie z. B. pflanzliche, tierische Öle und Wachsester, auf Grund ihrer Zusammensetzung ebenfalls kosmetischen Wirkstoffcharakter.

Dermatologische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Retinol und deren Ester, Vitamin-A-Säure und deren Ester (Tretinoin), Isotretinoin, Retinoide allgemein, Antimykotika, Antiseptika wie Chlorhexidin, juckreizstillende Substanzen, Salicylsäure, Salicylsäuremethylester; entzündungshemmende Mittel, durchblutungsfördernde Mittel wie z. B. Nicotinsäurebenzylester; Campher, Corticoide wie Hydrocortison, Betamethason, Triamcinolon, Dexamethason, Prednisolon; Heparin, Zytostatika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika wie z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Gentamycin, Neomycin; antiparasitäre Mittel, Venenmittel, Wundbehandlungsmittel, Adstringentien, Antiaknemittel, Antipsoriasis, Aniseborrhoika, Antisebostatika, Keratolytika, Narbenbehandlungsmittel, Allantoin, Clotrimazol, Guajazulen, Hexylresorcin, Isoprenalin, Fumarsäure, Fumarsäureethylester, Fumarsäurediethylester, Dithranol, Ichthyol, Thymol, Rosmarinöl, Panthenol, Pantothensäure, Kamillenextrakt, Hamamelisextrakt, Salbeiöl, Eukalyptusöl, Fichtennadelöl, Wacholderbeeröl, Baldrianöl, Baldrianextrakt, Eichenrindeextrakt, Weizenkleieextrakt, Kiefernadelöl, Borneol, Menthol, Schafgarbenblütenextrakt, Limonen, Heublumenextrakt, Molkepulver, Hopfenextrakt, Lavendelöl, Tannin, Aesculin, Aescin, Salicylamid, Latschenkieferextrakt, Nicotinsäuremethylester, Nicotinsäureethylester, Salicylsäurenicotinat, Salicylsäureglycolester, Estradiol, Dichlorophen, Undecylensäure, Colecalciferol, Placentaextrakt, Thymusextrakt, Benzalkoniumchlorid, Griseofulvin, Nystatin, Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Tioconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Coffein, Ibuprofen, Indometacin, Etofenamat, Diclophenac, Flufenaminsäure, Silibinin, Silymarin, Linolsäure, alpha-Linolensäure, gamma-Linolensäure, di-homogamma-Linolensäure, Eicosa-pentaensäure, Monoxidil, Superoxiddismutase.

Zu den weiteren üblicherweise in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln eingesetzten Stoffen gehören zum Beispiel Duftstoffe, Parfümöle, Antioxidantien wie z. B. Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, Vitamin E, Vitamin-E-acetat, Vitamin-E-palmitat, Antioxidans-Synergisten wie z. B. EDTA, 1-Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Harnsäure, Mittel zur Viskositäts- und Konsistenzregelung wie z. B. Polyacrylate, Xanthan gum, Carraghenane, Alginate, Bentonit etc., Konservierungsmittel wie Phenoxyethanol, p-Hydroxybenzoesäureester, Benzoesäure, Benzylalkohol, Isothiazoline, Imidazolylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und andere, farbgebende Substanzen wie Tiandioxid, Zinkoxid etc., sowie deren Mischungen untereinander.

Die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können in folgenden Grenzen variieren:

Bilayerquelle (1)	01,0 — 10,0 Gew.-%	45
Lipid (2)	05,0 — 60,0 Gew.-%	
Salz der organischen Carbonsäure (3)	00,1 — 10,0 Gew.-%	
Alkohol (4)	00,1 — 20,0 Gew.-%	
Stabilisator (5)	00,1 — 10,0 Gew.-%	50

Vorzugsweise betragen die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel:

Bilayerquelle (1)	03,0 — 08,0 Gew.-%	55
Lipid (2)	10,0 — 40,0 Gew.-%	
Salz der organischen Carbonsäure (3)	00,5 — 05,0 Gew.-%	
Alkohol (4)	00,5 — 16,0 Gew.-%	
Stabilisator (5)	01,0 — 05,0 Gew.-%	60

Typische Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind dementsprechend:

DE 40 21 082 A1

(A)		
	Bilayerquelle (1)	06,0 Gew.-%
	Lipid (2)	15,0 Gew.-%
5	Salz der organischen Carbonsäure (3)	01,2 Gew.-%
	Alkohol (4)	14,0 Gew.-%
	Stabilisator (5)	01,0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	62,8 Gew.-%
	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
10		
(B)		
	Bilayerquelle (1)	06,5 Gew.-%
	Lipid (2)	17,0 Gew.-%
15	Salz der organischen Carbonsäure (3)	02,0 Gew.-%
	Alkohol (4)	16,0 Gew.-%
	Stabilisator (5)	01,0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	57,5 Gew.-%
20	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
(C)		
	Bilayerquelle (1)	10,0 Gew.-%
25	Lipid (2)	40,0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3)	02,0 Gew.-%
	Alkohol (4)	10,0 Gew.-%
	Stabilisator (5)	01,0 Gew.-%
30	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	37,0 Gew.-%
	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
(D)		
35	Bilayerquelle (1)	01,0 Gew.-%
	Lipid (2)	05,0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3)	00,1 Gew.-%
	Alkohol (4)	20,0 Gew.-%
	Stabilisator (5)	00,1 Gew.-%
40	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	68,9 Gew.-%
	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
(E)		
45	Bilayerquelle (1)	10,0 Gew.-%
	Lipid (2)	10,0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3)	00,5 Gew.-%
	Alkohol (4)	16,0 Gew.-%
50	Stabilisator (5)	10,0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	53,5 Gew.-%
	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
55	(F)	
	Bilayerquelle (1)	08,0 Gew.-%
	Lipid (2)	60,0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3)	10,0 Gew.-%
	Alkohol (4)	05,0 Gew.-%
60	Stabilisator (5)	05,0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	09,0 Gew.-%
	Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>
65		

(G)

Bilayerquelle (1)	03,0 Gew.-%	
Lipid (2)	10,0 Gew.-%	
Salz der organischen Carbonsäure (3)	00,5 Gew.-%	
Alkohol (4)	16,0 Gew.-%	5
Stabilisator (5)	01,0 Gew.-%	
Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	69,5 Gew.-%	
Summe	100,0 Gew.-%	

10

(H)

Bilayerquelle (1)	05,0 Gew.-%	
Lipid (2)	25,0 Gew.-%	
Salz der organischen Carbonsäure (3)	01,0 Gew.-%	15
Alkohol (4)	00,1 Gew.-%	
Stabilisator (5)	05,0 Gew.-%	
Wasser, Duftstoffe, Konservierung etc.	63,9 Gew.-%	
Summe	100,0 Gew.-%	

20

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können dabei vollständig aus Naturstoffen oder naturidentischen Stoffen oder deren Derivaten und ohne typische Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäureester, Formaldehydabspalter, Isothiazolinone etc. aufgebaut sein, wie die folgende Formulierung illustriert.

25

Phosphatidylcholin (1)	06,0 Gew.-%	
Avocadoöl (2)	15,0 Gew.-%	
Stearinsäure-Kaliumsalz (3)	01,2 Gew.-%	
Ethanol (4)	16,0 Gew.-%	30
Harnstoff (5)	01,0 Gew.-%	
Wasser, Rosenöl, Vit-E, natürlicher Verdicker	60,8 Gew.-%	
Summe	100,0 Gew.-%	

Dies hat den Vorteil, daß die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel vom dermatologischen Gesichtspunkt ganz besonders hautverträglich sind und eine Penetration von Konservierungsmitteln in die Haut vermeiden wird.

35

Je nach Zusammensetzung haben die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel eine salbenartige, cremige oder milchige Konsistenz.

Die Herstellung und Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel und ihre Anwendung bei Nutzung unterschiedlicher Komponenten wird in den folgenden Beispielen illustriert. Das in den Beispielen verwendete Phosphatidylcholin ist ca. 90%ig angereichert, stammt aus der Sojabohne und ist im Handel unter dem Namen Phospholipon 90 erhältlich. Ähnliche Produkte sind auch unter anderen Namen, z. B. Lipoid S 100, Epikuron 200, Sternlipid PC-90, käuflich. Selbstverständlich lassen sich auch niedrig konzentriertere Produkte einsetzen, wenn sie mit den übrigen Komponenten kompatibel sind und wenn ihre Zusammensetzung den Ansprüchen der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel entspricht.

45

Die den Komponenten nachgestellten eingeklammerten Zahlen von (1) bis (5) entsprechen der in der Beschreibung angegebenen Klassifizierung der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel: (1) für Bilayerquelle, (2) für Lipid, (3) für Salze organischer Carbonsäuren, (4) für Alkohol, (5) für Stabilisator, wobei wie in der Beschreibung ausgeführt, die Komponenten wiederum aus Mischungen von Einzelkomponenten bestehen können.

50

55

60

65

DE 40 21 082 A1

Beispiel 1

Hautpflegecreme

5	Phosphatidylcholin (90%) (1)	06,0 Gew.-%
	Avocadoöl (2)	15,0 Gew.-%
	Vitamin-E-acetat	00,2 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4)	14,0 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Kaliumsalz (3)	01,2 Gew.-%
10	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser	61,4 Gew.-%
	Harnstoff (5)	01,0 Gew.-%
	Panthenol	01,0 Gew.-%
15	Fumarsäure-mono-Kaliumsalz	00,2 Gew.-%
	langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchartige Formulierung bildet.	
		100,0 Gew.-%
20	Die Konsistenz der Formulierung kann mit üblichen Verdickern eingestellt werden, z. B. Xanthan gum, Polyacrylat, Alginat.	

Beispiel 2

Hauptpflegemilch

25	Phosphatidylcholin (90%) (1)	06,5 Gew.-%
	Distelöl (2)	17,0 Gew.-%
	Vitamin-E-palmitat	00,2 Gew.-%
30	Ethanol (96%ig) (4)	16,0 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend Palmitinsäure-Natriumsalz (3)	02,0 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser	56,1 Gew.-%
35	Harnstoff (5)	01,0 Gew.-%
	Panthenol	01,0 Gew.-%
	Duftstoffe	00,2 Gew.-%
	langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
40		100,0 Gew.-%

Beispiel 3

Anti-Akne-Milch

45	Phosphatidylcholin (90%) (1)	10,0 Gew.-%
	Sonnenblumenöl (2)	40,0 Gew.-%
	Vitamin-E-acetat	00,2 Gew.-%
	Vitamin-A-palmitat	01,0 Gew.-%
50	Ethanol (96%ig) (4)	10,0 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Natriumsalz (3)	02,0 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser	34,6 Gew.-%
55	Harnstoff (5)	00,5 Gew.-%
	Sorbitol (5)	00,5 Gew.-%
	Citronensäure-mono-Natriumsalz	00,2 Gew.-%
	langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
60		100,0 Gew.-%

Die Formulierung kann mit üblichen Viskositätsreglern, wie z. B. Polyacrylat auf die gewünschte Konsistenz gebracht werden.

Beispiel 4

Reinigungsmilch

Phosphatidylcholin (90%) (1)	01,0 Gew.-%	5
Jojobaöl (2)	05,0 Gew.-%	
Vitamin E	00,2 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (4)	20,0 Gew.-%	
werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Kaliumsalz (3)	00,1 Gew.-%	10
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		
Wasser	73,2 Gew.-%	
Harnstoff (5)	00,1 Gew.-%	
Duftstoffe	00,2 Gew.-%	
Fumarsäure-mono-Kaliumsalz	00,2 Gew.-%	15
langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.		
	100,0 Gew.-%	

Beispiel 5

Anti-Psoriasis-Creme

Phosphatidylcholin (90%) (1)	10,0 Gew.-%	
Nachtkerzenöl (2)	10,0 Gew.-%	25
Vitamin-E-acetat	00,2 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (4)	16,0 Gew.-%	
werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Natrium (3)	00,5 Gew.-%	
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		30
Wasser	49,3 Gew.-%	
Harnstoff (5)	10,0 Gew.-%	
Panthenol	01,0 Gew.-%	
Fumarsäure-mono-Kaliumsalz	03,0 Gew.-%	35
langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.		
	100,0 Gew.-%	

Die Formulierung kann zum Beispiel durch Zusatz von Xanthan gum auf die gewünschte Konsistenz gebracht werden.

Beispiel 6

Dermatologische Nachtcreme

Phosphatidylcholin (90%) (1)	08,0 Gew.-%	45
Sonnenblumenöl (2)	20,0 Gew.-%	
Weizenkeimöl (2)	15,0 Gew.-%	
Jojobaöl (2)	10,0 Gew.-%	
Paraffinöl (2)	10,0 Gew.-%	50
Squalan (2)	05,0 Gew.-%	
Vitamin E	00,2 Gew.-%	
1,2-Propylenglykol (4)	05,0 Gew.-%	
werden gemischt und in die Mischung Palmitoyl-Collagenhydrolysat-Natriumsalz (3)	10,0 Gew.-%	55
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		
Wasser	16,1 Gew.-%	
Harnstoff (5)	00,1 Gew.-%	
Citronensäure-mono-Kaliumsalz	00,2 Gew.-%	
Konservierungsmittel	00,3 Gew.-%	60
Parfümöl	00,1 Gew.-%	
langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine cremige Formulierung bildet.		
	100,0 Gew.-%	

Beispiel 7

Antimykotische Lotion

5	Phosphatidylcholin (90%) (1)	03,0 Gew.-%
	Neutralöl (Mittelkettiges Triglycerid) (2)	10,0 Gew.-%
	Vitamin-E-acetat	00,2 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4)	16,0 Gew.-%
10	werden gemischt und nachfolgend Palmitinsäure-Natriumsalz (3)	00,5 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Mischung aus	
	Wasser	68,9 Gew.-%
	Harnstoff (5)	01,0 Gew.-%
	Econazol	00,2 Gew.-%
15	Citronensäure-Dinatriumsalz	00,2 Gew.-%
	langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine Lotion bildet.	
		<u>100,0 Gew.-%</u>

Beispiel 8

Feuchthalteelotion

25	Phosphatidylcholin (90%) (1)	05,0 Gew.-%
	Distelöl (2)	25,0 Gew.-%
	Vitamin-C-palmitat	00,2 Gew.-%
	1,3-Butylenglykol (4)	00,1 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend Palmitoyl-Collagenhydrolysat-Natriumsalz (3)	01,0 Gew.-%
30	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser	62,5 Gew.-%
	Inositol (5)	01,0 Gew.-%
	Harnstoff (5)	03,0 Gew.-%
	Natriumlactat	01,0 Gew.-%
35	Konservierungsmittel	01,0 Gew.-%
	Citronensäure-Dinatriumsalz	00,2 Gew.-%
	langsam unter Rühren eingetropft, wobei sich eine cremige Formulierung bildet.	
		<u>100,0 Gew.-%</u>

40 Die in den Beispielen 1 bis 8 illustrierte Herstellung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel kann, wie beschrieben, in üblichen Rührwerken, bei Raumtemperatur oder, falls gewünscht, auch bei Temperaturen bis zu 60°C, sofern die Inhaltsstoffe es zulassen, und unter Beachtung der dem Fachmann geläufigen Mischzeiten durchgeführt werden. Das folgende Beispiel erläutert dies noch einmal für den Fall, daß statt der Salze der

45 organischen Säuren die zugrundeliegenden Säuren eingesetzt werden, die dann während der Herstellung mittels einer Base in die Salze umgewandelt werden.

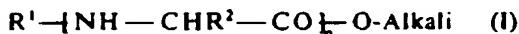
Beispiel 9

Antifalten-Milch

Phosphatidylcholin (90%) (1)	06,0 Gew.-%	5
Ceramid (aus Rinderhirn) (1)	01,0 Gew.-%	
Avocadoöl (2)	15,0 Gew.-%	
Vit-E-acetat	00,5 Gew.-%	
Vit-A-säure	00,2 Gew.-%	
Palmitinsäure (3)	01,0 Gew.-%	10
Ethanol (96%ig) (4)	14,0 Gew.-%	
werden 30 min mittels eines Ankerrührwerkes gemischt und nachfolgend eine Lösung aus Wasser	15,0 Gew.-%	
Kaliumhydroxid (3)	00,3 Gew.-%	15
langsam (15 min) eingetropt. In die Mischung wird weiter eine wäßrige Lösung aus Wasser	44,4 Gew.-%	
Harnstoff (5)	01,0 Gew.-%	
Panthenol	01,0 Gew.-%	
Citronensäure-Diammoniumsalz	00,3 Gew.-%	20
Xanthan gum	00,3 Gew.-%	
langsam unter Rühren eingetropt, wobei sich eine milchartige Formulierung bildet, die ca. 15 min homogenisiert wird.	100,0 Gew.-%	25

Patentansprüche

1. Hautbehandlungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Bilayerquelle, Salze organischer Säuren, Alkohol, Stabilisator und Lipide enthalten. 30
2. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Bilayerquelle 1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 3 Gew.-% bis 8 Gew.-% beträgt.
3. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Bilayerquelle aus Phospholipiden oder Sphingolipiden oder einer Mischung dieser Stoffe besteht.
4. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Bilayerquelle ein liposomales oder liposomales System ist. 35
5. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Salze organischer Säuren 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-% beträgt.
6. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze der organischen Säuren die Alkalisalze der Palmitinsäure, Stearinsäure oder Mischungen dieser Säuren sind. 40
7. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Salze der organischen Säuren die Alkalisalze der acylierten Hydrolysate des Collagens, auch Collagenhydrolysatkondensate genannt, der allgemeinen Formel I



verwendet werden, in der

R¹ eine gesättigte oder ungesättigte Acylgruppe mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen,

R² Seitenketten der Aminosäuren des Collagens sind und

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist. 50

8. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Salze der organischen Säuren die Alkalisalze der acylierten Hydrolysate des Elastins, Caseins, Keratins oder O-Acylderivate des Hydroxyprolins eingesetzt werden.

9. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Alkohol 0,1 Gew.-% bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 16 Gew.-% beträgt. 55

10. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Glycerin oder eine Mischung diese Alkohole ist.

11. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Stabilisator 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 Gew.-% bis 5 Gew.-% beträgt. 60

12. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Harnstoff oder ein Monosaccharid, vorzugsweise Glucose, Fructose, Mannose, Galaktose, Sorbitol, Inositol, oder eine Mischung dieser Stoffe ist.

13. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Lipiden 5 Gew.-% bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 10 Gew.-% bis 40 Gew.-% beträgt. 65

14. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid eine übliche in Kosmetika und Dermatika eingesetzte Fett- oder Ölkomponente ist.

— Leerseite —